

学位論文の要旨

Oral recombinant methioninase increases TRAIL receptor-2
expression to regress pancreatic cancer in combination with
agonist tigatuzumab in an orthotopic mouse model

(経口 recombinant methioninase は膵癌同所移植マウスの TRAIL レセプ
ター2 の発現を増加させ, tugatuzumab との併用で腫瘍を縮小させる)

March, 2021

(2021 年 3 月)

Jun Yamamoto

山本 淳

Department of Gastroenterological Surgery
Yokohama City University Graduate School of Medicine,

横浜市立大学 大学院医学研究科 医科学専攻 消化器・腫瘍外科学

(Doctoral Supervisor : Itaru Endo, Professor)

(指導教員:遠藤 格 教授)

学位論文の要旨

Oral recombinant methioninase increases TRAIL receptor-2 expression to regress pancreatic cancer in combination with agonist tigatuzumab in an orthotopic mouse model

(経口 recombinant methioninase は膵癌同所移植マウスの TRAIL レセプター2の発現を増加させ、tigatuzumab との併用で腫瘍を縮小させる)

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304383520303906>

【背景・目的】

膵癌は最も予後不良な悪性腫瘍の一つである。進行膵癌に対しては化学療法が治療の中心となるが、その治療効果や選択肢は限定的であり、新たな治療法の開発が必要である。ヒト腫瘍細胞はその増殖にメチオニンを要し、正常細胞に比べてメチオニン依存性が高い (Hoffman and Erbe, 1976)。近年、遺伝子発現解析により、メチオニン制限が様々な癌における TNF 関連アポトーシス誘導リガンドレセプター2 (TRAIL-R2) の発現を増加させることが報告されているが (Kokkinakis et al., 2004; Strekalova et al., 2015)、膵癌における報告はない。本研究ではメチオニン制限が TRAIL-R2 の発現、および抗 TRAIL-R2 抗体である tigatuzumab の抗腫瘍効果に与える影響について解明することを目的とした。

【方法】

ヒト膵癌細胞株の MIA PaCa-2 と BxPC-3 をコントロールの培地とメチオニンフリーの培地でそれぞれ培養し、メチオニン制限が tigatuzumab のアポトーシス誘導効果に与える影響について *in vitro* で検証した。また、MIA PaCa-2、BxPC-3 およびヒト正常線維芽細胞である Hs27 を用いてメチオニン制限が TRAIL-R2 の発現に与える影響を *in vitro* で検証した。また RFP 発現 MIA PaCa-2 を用いて同所移植膵癌マウスモデルを作成し、メチオニン分解酵素である rMETase を用いて、メチオニン制限が腫瘍における TRAIL-R2 の発現および tigatuzumab の効果に与える影響を *in vivo* で検証した。

【結果】

メチオニン制限は *in vitro* で膵癌細胞における tigatuzumab の効果を増強し、カスパーゼ活性やアポトーシス誘導効果を増加させた。メチオニン制限は膵癌細胞における TRAIL-R2 の発現を増加させた一方で、正常線維芽細胞における TRAIL-R2 の発現には影響を与えなかった。また TRAIL-R2 の発現を抑制する MAGED2 タンパクが、メチオニン制限により膵癌細胞で減少した一方、正常線維芽細胞では変化が見られなかった。膵癌細胞における MAGED2 mRNA の発現量は、メチオニン制限による変化は見られなかった。メチオニン制限同所移植膵癌マウスモデルでは、rMETase によるメチオニン制限は腫瘍の TRAIL-R2 の発現を増加させ、tigatuzumab によるアポトーシスを増強した。また rMETase と tigatuzumab の併用療法群のみで腫瘍の縮小を認めた。

【考察】

今回の結果から、メチオニン制限は膵癌細胞特異的に TRAIL-R2 の発現を増加させることで、tigatuzumab のアポトーシス誘導効果を増強することが示唆された。TRAIL-R2 発現の増加は、メチオニン制限が MAGED2 mRNA の翻訳過程に影響を与え、MAGED2 タンパクの発現量が減少することで引き起こされる可能性が示唆された。

【結語】

メチオニン制限は膵癌において TRAIL-R2 の発現を増加することで、抗 TRAIL-R2 療法の効果を増強した。

【引用文献】

Hoffman, R. M., Erbe, R. W. 1976. High in vivo rates of methionine biosynthesis in transformed human and malignant rat cells auxotrophic for methionine. *Proc Natl Acad Sci*, 73, 1523.

Kokkinakis, D. M., Liu, X., Chada, S., Ahmed, M. M., Shareef, M. M., Singha, U. K., Yang, S. and Luo, J. 2004. Modulation of gene expression in human central nervous system tumors under methionine deprivation-induced stress. *Cancer Res*, 64, 7513-25.

Strekalova, E., Malin, D., Good, D. M. and Cryns, V. L. 2015. Methionine Deprivation Induces a Targetable Vulnerability in Triple-Negative Breast Cancer Cells by Enhancing TRAIL Receptor-2 Expression. *Clin Cancer Res*, 21, 2780-91.

【論文目録】

I 主論文

Oral recombinant methioninase increases TRAIL receptor-2 expression to regress pancreatic cancer in combination with agonist tigatuzumab in an orthotopic mouse model

Yamamoto J, Miyake K, Han Q, Tan Y, Inubushi S, Sugisawa N, Higuchi T, Tashiro Y, Nishino H, Homma Y, Matsuyama R, Chawla SP, Bouvet M, Singh SR, Endo I and Hoffman RM.

Cancer Letters. 2020;492:174-184.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304383520303906>

II 副論文

Histone methylation status of H3K4me3 and H3K9me3 under methionine restriction is unstable in methionine-addicted cancer cells, but stable in normal cells

Yamamoto J, Han Q, Inubushi S, Sugisawa N, Hamada K, Nishino H, Miyake K, Kumamoto T, Matsuyama R, Bouvet M, Endo I, and Hoffman RM.

Biochemical and Biophysical Research Communications. 2020, in press,

doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.09.108